

# 行政院國家科學委員會補助專題研究計畫成果報告

## 2-[溴(苄基、胺基)]二烯晴進行分子內自由基 環合反應位置選擇性之研究

計畫類別： 個別型計畫      整合型計畫  
計畫編號：NSC - 89 - 2113 - M - 041 - 001  
執行期間：88年8月1日至 89年7月31日

計畫主持人：楊朝成  
共同主持人：

本成果報告包括以下應繳交之附件：  
赴國外出差或研習心得報告一份  
赴大陸地區出差或研習心得報告一份  
出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份  
國際合作研究計畫國外研究報告書一份

執行單位：嘉南藥理科技大學 化粧品應用與管理系

中華民國 89年 10月 25日

# 行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

## 2-[溴(苄基、胺基)]二烯腈進行分子內自由基環合反應位置選擇性之研究

### Studies on the Free-Radical Regioselective Intramolecular Cyclization of 2-[Bromo(benzyl、anilino)] Alkenenitriles

計畫編號：NSC 89-2113-M-041-001

執行期限：88 年 8 月 1 日至 89 年 7 月 31 日

主持人：楊朝成 教授 嘉南藥理科技大學化妝品應用及管理系

#### 中文摘要

本計畫主要研究 2-[溴(苄基、胺基)]二烯腈化合物藉由三丁基錫烷在 AIBN 催化下，形成芳香基自由基，選擇在氰基位置進行分子內加成反應之後，再與雙烯進行一次環合反應並進一步氧化得到一系列之雜環化合物。

**關鍵詞：**2-[溴(苄基、胺基)]二烯腈、自由基、環合反應

AIBN 催化，將鹵烷類化合物進行還原成烷基自由基，再進行碳-碳加成反應<sup>1</sup>，而這些結果已被廣泛應用於有機合成上<sup>2</sup>。從文獻報導中，在眾多的自由基對碳-碳加成反應中，最常發現對碳-碳雙(參)鍵進行加成取代反應，鮮少有對腈基或羰基進行加成反應<sup>3</sup>。

#### Abstract

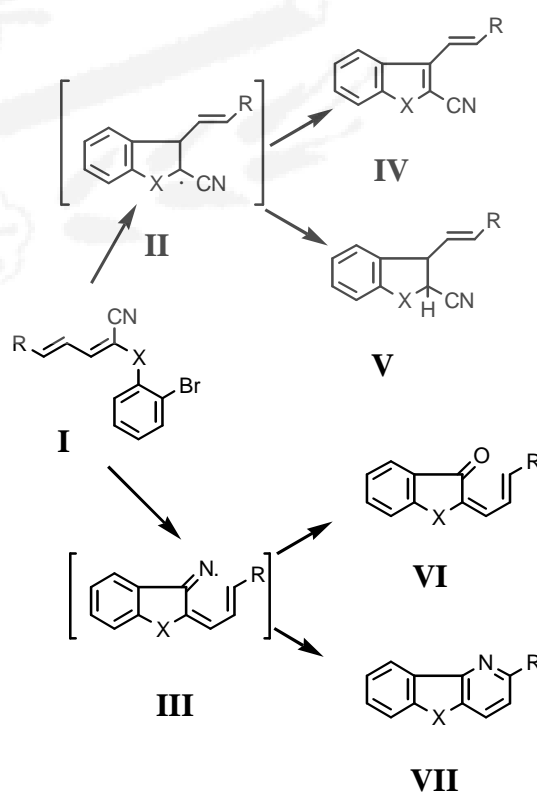
This thesis describes the regiochemistry Intramolecular cyclization of 2-(bromo benzyl)-2,4-alkadienenitriles **3**, **5** and 2-(2-bromoanilino)2,4-alkadienenitriles **4**, **6**, which treatment with Bu<sub>3</sub>SnH reduced to generate an aryl free radical and underwent cyclization at the cyano group to give iminoradical. The iminoradical had the potential to undergo electrocyclization and subsequent oxidative aromatation to afford heterocyclic compounds (Such as 5*H*-benzo[4, 5]thiolo[3, 2-*b*]azines, 5*H*-benzo[4, 5]oxolo[3, 2-*b*]azines).

**Keywords:** 2-[bromo(benzyl、anilino)-2,4-alkadienenitriles, free-radical, cyclization

#### 緣由與目的

多年來，常常發現藉由三丁基錫烷經

Scheme 1



去年我們合成一系列 2-(*o*-溴苯硫基)-2,4-二烯腈及 2-(*o*-溴苯氧基)-2,4-二烯

晴化合物，由於此化合物中同時含有烯基與晴基，當其藉由三丁基錫烷經 AIBN 催化，將鹵烷類化合物進行還原成芳香基自由基時，進行分子內環合加成反應就有兩種不同的位置選擇(Scheme 1 所示)，從實驗結果顯示，芳香自由基先選擇晴基位置加成後再進一步與二烯進行環合氧化反應得到一系列雜環化合物，但其中 2-(*o*-溴苯硫基)-2,4-二烯晴化合物由於苯硫基為好之離去基，因此除了有以上雜環化合物外，尚發現有還原之 2-(三丁基錫)-2,4-二烯晴化合物產生。今年為了更進一步瞭解自由基選擇環合反應之反應機構，我們今年合成 2-(*o*-溴苄基)-2,4-二烯晴及 2-(*o*-溴胺基)-2,4-二烯晴化合物，在 AIBN 催化下與三丁基錫烷進行自由基反應，觀察其反應結果套探討。

### 結果與討論

#### 1、起始物的製備：

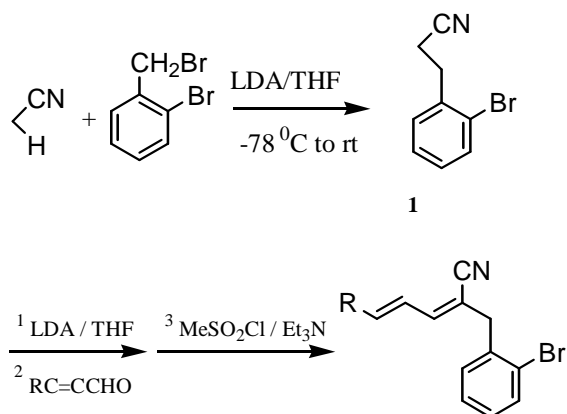
##### (1) 2-(2-*o*-溴苄基)-2,4-二烯晴化合物的合成<sup>3</sup>：

首先我們取乙晴(acetonitrile)在低溫下用強鹼 LDA 去氫成陰離子，再與 *o*-溴苄基溴進行取代反應，得到 2-(*o*-溴苄基)乙晴 1 化合物<sup>4</sup>；之後，在 -78 °C 下，利用強鹼(LDA)拔去 2-(2-*o*-溴苄基)乙晴 1 的  $\alpha$ -位置之氫，形成碳陰離子，再分別與烯醛進行加成反應，30 分鐘後加入甲磺醯氯(1.2 當量)及三乙基胺(2.2 當量)，慢慢回至室溫，再加溫至 50 °C 迴流過夜，加入飽和氯化銨水溶液終止反應，以乙酸乙酯萃取後，經由矽膠管柱以乙酸乙酯/正己烷(1:99)沖提分離，得到一系列主要反式(較穩定)的 2-(*o*-溴苄基)-2,4-二烯晴 2，如程式(二)及表(一)所示。

表(一)2-(2-*o*-溴芳香基)-2,4-二烯晴合成：

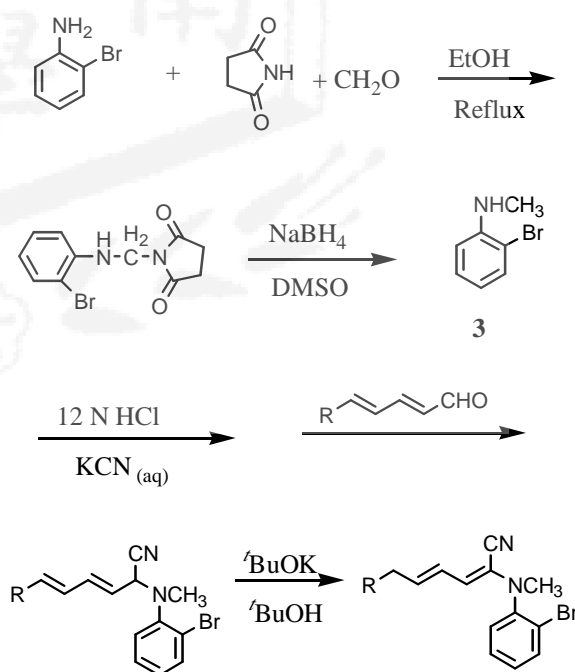
entry	X	R	Products (yields%)
1	S	Me	<b>2a</b> (68)
2	S	Et	<b>2b</b> (62)
3	S	Pr	<b>2c</b> (66)
4	S	Ph	<b>2d</b> (72)
5	S	MeOPh	<b>2e</b> (70)
6	N	Me	<b>5a</b> (64)
7	N	Et	<b>5b</b> (60)

程式二



2a R = Me  
2b R = Et  
2c R = Pr  
2d R = Ph  
2e R = *o*-MeOPh

程式(三)



4a R = Me  
4b R = Et

5a R = Me  
5b R = Et

##### (2) 2-(2-*o*-溴胺基)-2,4-二烯晴化合物的合成<sup>5</sup>：

首先取 *o*-溴苯胺與甲醛及琥珀胺進行反應，再利用 NaBH<sub>3</sub>CN 還原得到 *N*-甲基-(*o*-*o*-溴)苯胺 3<sup>6</sup> 化合物；之後，將 *N*-甲基-(*o*-

-溴)苯胺 **3** 在 12 N 鹽酸作用下，與二烯醛及氰化鉀反應，得到 2-(2-*鄰*溴胺基)-3,5-二烯晴 **4** 化合物；再將 2-(2-*鄰*溴胺基)-3,5-二烯晴 **4** 化合物在強鹼(第三丁醇鉀)及有質子溶劑(第三丁醇)下，於 0 °C 進行異構化反應，得到穩定之 2-(2-*鄰*溴胺基)-2*E*,4*E*-二烯晴 **5** 化合物，如程式(三)及表(一)所示。

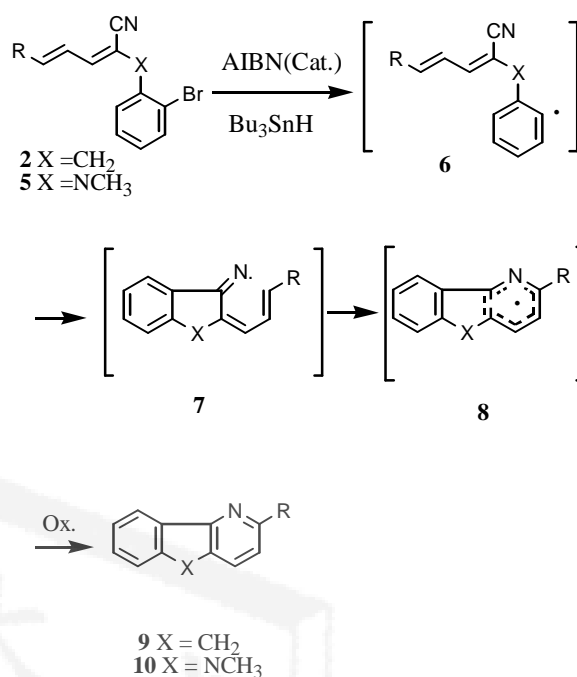
2-(2-(*鄰*溴苄基)-2,4-二烯晴 **2** 及 2-(*鄰*溴胺基)-2,4-二烯晴 **5** 的自由基之位置選擇性環合加成反應：

實驗中，我們首先取 100 毫升之圓底瓶中，於高存度之氮氣下，置放 2-(*鄰*溴苄基)-2,4-己二烯晴 **2a** (1 毫莫耳)，加入 20 毫升之苯(去水去氧氣)溶劑，加熱至 100 °C 迴流，利用微量注射器以 6 毫升/小時之速度，慢慢注入三丁基錫烷(0.29mL, 1.1 當量)及 AIBN(65 毫克, 0.4 當量)之 20 毫升苯溶液，加完後繼續迴流 6 小時，回至室溫，利用減壓濃縮機去除苯溶劑，經短矽膠管柱以正己烷先將大部分之有機錫去除，再用乙酸乙酯沖堤，濃縮後加入 1 毫升之三乙胺，經由矽膠管柱分離純化，得到兩種產物，經由光譜分析，其中一種從 IR 光譜圖中，我們發現沒有 2220cm<sup>-1</sup> 吸收，表示氰基已不存在，再經由 <sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR 及 MS 分析，判定產物 5*H*-benzo[4, 5]thiolo[3, 2-*b*]azine **9a**，產率 72%；如表(二)所示。

在相同之反應條件下，我改用 2-(2-*鄰*溴胺基)-2,4-庚二烯晴 **5a** 化合物進行分子內自由基環合反應，由實驗結果，我們也發現相同之加成在氰基位置後再對烯基進行環合反應，得到(產率 78 %)之 5*H*-benzo[4, 5]oxolo[3, 2-*b*]azine **10a** 化合物，如表(二)及程式(四)所示。

從實驗結果顯示，2-(2-溴芳香基)-2,4-二烯晴化合物在三丁基錫烷經由 AIBN 催化下，還原成芳香基自由基再選擇在氰基加成為烯胺自由基 **6**，之後烯胺自由基再與二烯進行 5π 電子環合反應，得到環合產物中間體 **7** 與 **8**，並進一步氧化成穩定之雜環芳香族化合物 **9** 與 **10**。

程式(四)



表(二) 2-(2-(*鄰*溴苄基)-2,4-二烯晴 **2** 及 2-(2-(*鄰*溴胺基)-2,4-二烯晴 **5** 化合物進行自由基分子內環合反應：

entry	SM	X	R	Products (yield%)
1	<b>2a</b>	CH <sub>2</sub>	Me	<b>9a</b> (72)
2	<b>2b</b>	CH <sub>2</sub>	Et	<b>9b</b> (68)
3	<b>2c</b>	CH <sub>2</sub>	Pr	<b>9c</b> (65)
4	<b>2d</b>	CH <sub>2</sub>	Ph	<b>9d</b> (75)
5	<b>2e</b>	CH <sub>2</sub>	<i>o</i> -MeOPh	<b>9e</b> (77)
6	<b>5a</b>	NMe	Me	<b>10a</b> (78)
7	<b>5b</b>	NMe	Et	<b>10b</b> (75)

## 結論

2-(2-溴芳香基)-2,4-二烯晴進行分子內自由基環合加成反應時，芳香自由基先選擇氰基位置加成後再與烯進一步環合氧化成雜環芳香化合物。

## 謝誌

感謝中華民國行政院國科會經費之補助、成功大學貴重儀器中心代測之光譜、嘉南藥理學院提供設備與反應場所，加上助理黃坤忠先生辛勤工作，使得本計畫得以順利完成，在此表示謝意。

## 實驗部分

所有反應均需攪拌，且於高純度之氫氣下操作，反應用之玻璃器皿需在 100 °C 烘箱中乾燥 2 小時以上，取出後置放於乾燥箱中冷卻後使用，反應用之無水(THF)及苯均需經金屬鈉除水後蒸餾出來使用。

2-[2-鄰溴(苄、胺基)]-2,4-二烯晴自由基環反應之一般步驟：

在 100 毫升之圓底瓶中，於氫氣下，置放 2-(2-溴胺基)-2,4-庚二烯晴 **5a** (1 毫莫耳)，再加入無水苯溶劑(20 毫升)，加熱至 100 °C 迴流，再利用微量注射器以 6 mL/h 之速度，慢慢注入三丁基錫烷(0.29mL, 1.1 當量)及 AIBN(65 毫克, 0.4 當量)之 20 毫升苯溶液，加完後繼續迴流 6 小時，回至室溫，利用減壓濃縮機去除苯溶劑，經短矽膠管柱以正己烷先將大部分之有機錫去除，再用乙酸乙酯沖提，濃縮後加入 1 毫升之三乙胺，經由矽膠管柱分離純化，用光譜儀器分析鑑定，得到作用在氰基位置加成環合之產物。

所有新化合物皆經 IR、<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR、MS、HRMS 或 EA 等光譜儀器分析鑑定之。如 3-Ethyl-9-methyl- $\gamma$ -carboline **10a** : oil;  $R_f$  0.25 (10 % EtOAc in Hexane), IR (neat) 2961, 1620, 1475, 1410, 845, 817, 749  $\text{cm}^{-1}$ ; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40 (3 H, t,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.02 (2 H, q,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.75 (3 H, s,  $\text{NCH}_3$ ), 7.21 (1 H, d,  $J = 8$  Hz, ArH), 7.27 (1 H, dd,  $J = 8, 8$  Hz, ArH), 7.35 (1 H, dd,  $J = 8$  Hz, ArH), 7.50 (1 H, dd,  $J = 8, 1$  Hz, ArH), 7.54 (1 H, dd,  $J = 8, 1$  Hz, ArH), 8.41 (1 H, dd,  $J = 8, 1$  Hz, ArH); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.0 (q), 28.8 (t), 31.4 (q), 108.9 (d), 115.8 (d), 118.6 (d), 119.3 (d), 120.8 (d), 121.8 (s), 127.2 (d), 132.7 (s), 141.0 (s), 141.6 (s), 155.4 (s); MS (relative int.)  $m/z$  211 ( $[\text{M}+1]^+$ , 23), 210 ( $\text{M}^+$ , 100), 209 (54), 195 (25); HRMS calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2$  : 210.1157; found : 210.1155. Anal. calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2$  : C, 79.96; H, 6.72; N, 13.33%; found: C, 79.80; H, 6.75; N, 13.37%;

## 參考文獻：

- (a) Molander G. A.; Wolfe C. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 879. (b) Imaguire R. J.; Munt S. P.; Thomas E. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2583. (c) Yang C. C.; Fang J. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 879. (d) Beckwith A. L. J.; Storey J. M. D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 997.
- (a) Dickson J. K.; Tsang, J. R.; Liera J. M.; Fraser-Reid B. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5350. (b) Walton R.; Fraser-Reid B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5791. (c) Keck G. E. Wanger T. T. McHardy S. F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9164. (d) Kim. S.; Cheong J. H. Yooh K. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6069.
- (a) Yang, C. C.; Sun, P. J.; Fang, J. M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2629. (b) Yang, C. C.; Tai, H. M. Sun, P. J. *Synlett.* **1997**, 814. (c) Yang, C. C.; Tai, H. M. Sun, P. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 2843. (d) 國科會成果報告: NSC 82-0208-M-041-006、NSC 83-0208-M-041-006, NSC 85-2113-M-041-010, NSC 86-2113-M-041-003, NSC 87-2113-M-041-001. 及 NSC 88-2113-M-041-003. (f) Deng, J. H.; Tai, H. M; Yang, C. C. **1999** 中國化學年會(台灣大學).
- (a) 鄭惠娟 台灣大學化學所碩士論文 **1992**. (b) Deng J. H.; Htai H. M. Yang C. C. *J. Chin. Chem. Soc.* **2000**, *47*, 327.
- (a) Fang, J. M.; Liao, L. M.; Yang, C. C. *Proc. Natl. Sci. Council(Taipei)*, **1985**, *9*, 1. (b) Fang, J. M.; Yang, C. C.; Wang, Y. W. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 477.
- Kadin, S. B. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1348.